

## Microbiota intestinal y enfermedad celíaca. Parte 1: Actualización

### Intestinal Microbiota and Celiac Disease. Part 1: Update

Carlos Castañeda Guillot<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-0925-5211>

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [ccastanedag14@gmail.com](mailto:ccastanedag14@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad celíaca es una afección autoinmune del intestino delgado, de predisposición genética por intolerancia permanente al gluten, con manifestaciones clínicas intestinales/extraintestinales, en cuya patogenia de autoinmunidad se han postulado modificaciones del ambiente del intestino.

**Objetivo:** Revisar los criterios más actuales sobre la enfermedad celíaca y la participación de la microbiota intestinal en su patogénesis.

**Métodos:** Se consultaron publicaciones en español e inglés, en las bases de datos PubMed, Google Scholar y SciELO, entre enero de 2000 y julio de 2022. Se usaron los términos *enfermedad celíaca*, *patogénesis*, *microbiota intestinal*, *barrera intestinal* y *permeabilidad intestinal*.

**Resultados:** Los estudios recientes reportan el evidente desarrollo de disbiosis de la microbiota intestinal, provocado por infección intestinal temprana, de predominio vírica, y el consumo de antibióticos. Estos son posibles nuevos mecanismos que incrementan la aparición de la enfermedad celíaca en niños que poseen condiciones genéticas e ingieren gluten, lo que sugiere que la microbiota, junto con alteraciones de la barrera intestinal y la permeabilidad, interviene en la patogénesis.

**Conclusiones:** Los nuevos criterios sobre la participación de la disbiosis de la microbiota intestinal en la patogénesis de la enfermedad celíaca, así como la

repercusión en la barrera intestinal y la permeabilidad intestinal, podrían resultar promisorios en la terapéutica, junto con el cumplimiento de una dieta sin gluten.

**Palabras clave:** enfermedad celíaca; patogénesis; microbiota intestinal; barrera intestinal; permeabilidad intestinal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Celiac disease is an autoimmune disorder of the small intestine, with a genetic predisposition due to permanent gluten intolerance, with intestinal/extraintestinal clinical manifestations, in whose autoimmune pathogenesis modifications of the intestinal environment have been postulated.

**Objective:** To review the most current criteria on celiac disease and the participation of the intestinal microbiota in its pathogenesis.

**Methods:** Publications in Spanish and English were consulted, in PubMed, Google Scholar and SciELO databases, from January 2000 to July 2022. The terms used for the search were celiac disease, pathogenesis, intestinal microbiota, intestinal barrier and intestinal permeability.

**Results:** Recent studies report the evident development of dysbiosis of the intestinal microbiota, caused by early intestinal infection, predominantly viral, and the use of antibiotics. These are possible new mechanisms that increase the occurrence of celiac disease in children with genetic conditions and gluten ingestion, suggesting that the microbiota, together with alterations in the intestinal barrier and permeability, is involved in the pathogenesis.

**Conclusions:** New criteria on the participation of intestinal microbiota dysbiosis in the pathogenesis of celiac disease, as well as the impact on the intestinal barrier and intestinal permeability, could be promising in therapy, together with compliance with a gluten-free diet.

**Keywords:** celiac disease; pathogenesis; intestinal microbiota; intestinal barrier; intestinal permeability.

Recibido: 06/07/2024

Aceptado: 30/07/2024

## Introducción

La enfermedad celíaca (EC), también denominada esprúe celíaco o enteropatía sensible al gluten, es una enteropatía autoinmune causante de inflamación crónica, con amplio un espectro de manifestaciones clínicas y daño de la mucosa del intestino delgado en sujetos con predisposición genética. La intolerancia permanente al consumo de gluten (presente en cereales como el trigo, la cebada y el centeno), provocada por respuestas inmunitarias de células T específicas, requiere para su tratamiento permanente de una dieta sin gluten (DSG).<sup>(1,2)</sup>

Se trata de una enfermedad frecuente, con una prevalencia en la población mundial del 1 %, predominante en el sexo femenino. Se presenta a cualquier edad, desde la primera infancia hasta la vejez, con variados síntomas y signos clínicos, de preferencia intestinal con reacción inflamatoria o funcional.

Puede tener una expresión multisistémica o estados de riesgo, con un perfil serológico [anticuerpo antitransglutaminasa tisular de clase A (aATGt-IgA), anticuerpo antiendomio (aAE)] y los anticuerpos IgG antipeptidos deaminados de la gliadina (aPDG-IgG) y enteropatía (lesiones de las vellosidades intestinales, hiperplasia de las criptas e infiltrado inflamatorio de la mucosa). Los aPDG-IgG solo se indican ante la deficiencia de IgA, cuando los aATGt-IgA resultan negativos.<sup>(3)</sup>

El advenimiento de una elevada precisión de especificidad y sensibilidad en las pruebas serológicas permitió flexibilizar, desde hace una década, el criterio del estudio histológico para identificar la EC, por lo que es fundamental un diagnóstico preciso. El tratamiento consiste en una estricta supresión de por vida de la ingestión de gluten en la dieta. Esta constituye la única terapia establecida, pero resulta difícil de seguir y no siempre conduce a la completa recuperación de las lesiones intestinales ni a la resolución de los síntomas.<sup>(4)</sup>

En 2012 las guías diagnósticas de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)<sup>(5)</sup> evaluaron prescindir, en determinadas ocasiones, de la clásica biopsia duodeno-yeyuno, establecida como prueba de oro para el diagnóstico; y proceder a realizar la identificación mediante serología sin biopsia, puesto que, en ausencia de positividad de anticuerpos de EC (aATGt-IgA y aAE), resulta improbable definir la celiaquía en el niño, aunque evitar el sobrediagnóstico constituye un reto.<sup>(6)</sup>

En la EC como afección autoinmune, el autoantígeno involucrado es la transglutaminasa tisular (TGt) y el agente desencadenante ambiental, el gluten. En la actualidad, se discute que este último sea el único elemento clave para que las personas genéticamente susceptibles presenten la enfermedad. La intolerancia al

gluten contenido en la fracción proteica de algunos cereales corresponde, en el trigo, a la gliadina; en la cebada, a la secalina y, en el centeno, a la hordeína, reconocidas como las fracciones tóxicas desencadenantes de la enfermedad. El producto final de su digestión parcial está representado por una mezcla de péptidos con la capacidad de producir efectos en el huésped, como el incremento de la permeabilidad intestinal y respuestas inmunes innatas y adaptativas, las cuales son muy similares a las provocadas por la exposición a microorganismos con capacidad dañina potencial.<sup>(7)</sup>

El concepto de *iceberg celíaco*, descrito en 1992 por Richard Logan, mantiene su vigencia. Del número total de pacientes celíacos, los situados por encima de la superficie son sintomáticos, simbolizados por la punta del tempano; y la parte sumergida, situada por debajo, asintomáticos de la enfermedad, los cuales se clasificaban, en aquel tiempo, en silentes y latentes. Esta representación define la importancia del conocimiento, el diagnóstico y la pesquisa de la enfermedad, en particular en aquellas regiones donde la celiacía se reporta poco o es catalogada como rara.<sup>(8)</sup>

Se han postulado distintos factores que intervienen en la autoinmunidad de la enfermedad, representados por la genética [sistema de los genes del antígeno leucocitario humano (HLA), heterodímeros de clase II, específicamente DQ2 y DQ8, y genes no HLA], factores inmunológicos por la exposición al gluten (con respuestas específicas, inmune-innata proinflamatoria desencadenada por el gluten y respuesta adaptativa inapropiada), la pérdida de la función de barrera de la mucosa intestinal y el microambiente del intestino (relacionado con una infección vírica o un microbioma intestinal con disbiosis).<sup>(5,9)</sup>

De acuerdo con *Husby* y otros,<sup>(5)</sup> los factores de autoinmunidad de la EC se pueden resumir en los siguientes:

- Genéticos (HLA, DQ2 y DQ8 positivos y genes no HLA).
- Inmunológicos (respuesta específica al gluten de inmunidad innata y adaptativa).
- Mucosa intestinal (barrera de la mucosa).
- Ambiente intestinal [infección vírica, microbiota intestinal (MI)].

En los últimos tiempos se han expuesto cambios de interés en la historia natural, patogenia y diagnóstico de la enfermedad. La clasificación de Oslo, en 2011, hacía referencia a la presentación de los fenotipos de la EC en clásica, no clásica, subclínica, potencial y refractaria. En años recientes, sin embargo, grupos de expertos cambiaron la categoría clásica/no clásica por intestinal/extraintestinal, o su combinación.<sup>(10)</sup> Entre estos nuevos aportes, sobresale el interés por la participación de la MI en la patogénesis de la enfermedad.<sup>(7)</sup>

El objetivo de este trabajo fue revisar los criterios más actuales sobre la EC y la participación de la MI en su patogénesis.

## Métodos

Se consultaron publicaciones en español e inglés, en las bases de datos PubMed, Google Scholar y SciELO, entre enero de 2000 y julio de 2022. Se usaron los términos *enfermedad celíaca*, *patogénesis*, *microbiota intestinal*, *barrera intestinal* y *permeabilidad intestinal*.

## Microbiota intestinal y enfermedad celíaca

En la EC el único tratamiento aprobado es la adherencia a la dieta estricta sin gluten, que en ocasiones no resulta efectiva para controlar la severidad de la persistencia de los síntomas a largo plazo, a pesar de la recuperación de la mucosa intestinal, lo cual puede ocurrir en más del 40 % de los celíacos, según se ha estimado.<sup>(11)</sup>

Esta posibilidad de manifestaciones clínicas prolongadas a pesar de la dieta puede estar relacionada con otras condiciones, además del gluten, como el hallazgo de alteración de la microbiota del intestino por disbiosis. Esto ha planteado a los investigadores un reto acerca del conocimiento de otros factores que influyen en la celiaquía.<sup>(12)</sup>

Los mecanismos relacionados con la participación de la MI en los eventos patogénicos de la EC no están esclarecidos en función de la interrelación con el gluten.<sup>(12)</sup>

## Microbiota intestinal

La MI es el conjunto de microorganismos, sus genes y metabolitos que constituyen una densa comunidad heterogénea, compuesta principalmente de bacterias y, en su minoría, de virus, hongos y arqueas, los cuales desempeñan funciones importantes como la nutrición (síntesis de nutrientes), la regulación de la inmunidad, funciones metabólicas (síntesis de metabolitos) y el efecto de inflamación sistémica; también intervienen en el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal, con una función decisiva de barrera protectora, además de mantener relaciones con el desarrollo del sistema nervioso central y la actividad de otros órgano a través de distintos ejes de conexión.<sup>(13)</sup>

La MI humana está colonizada por más de 1 000 especies, clasificadas en categorías de *phylum* o divisiones, y subcategorías de clases, familias y géneros bacterianos. Se han identificado diez divisiones que corresponden en mayor porcentaje a *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (90 % aproximadamente), y a los secundarios *Actinobacterias*, *Proteobacterias*, *Fusobacterias*, *Synergistetes* y *Verrucomicrobia*, entre otros *phylums* predominantes en el colon humano sano; todos ejercen importantes contribuciones funcionales y constituyen una microbiota saludable. El desequilibrio en las proporciones de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, y las alteraciones de los secundarios son rasgos de disbiosis.<sup>(13)</sup>

Se ha reconocido la importancia de la colonización y desarrollo de la MI en sus etapas prenatal, natal y posnatal; así como los factores para alcanzar una adecuada estabilidad y composición en eubiosis. Las condiciones que influyen en la disbiosis durante los primeros 1 000 días de vida pueden determinar una microbiota comensal no patógena equilibrada, o bien condicionar la aparición temprana de alteraciones de la microbiota, relacionadas, en ocasiones, con la presencia de afecciones intestinales o afecciones autoinmunes como la EC en sujetos susceptibles, en el curso de los primeros años de vida, por efecto del microambiente del intestino.<sup>(14)</sup>

Los mecanismos que regulan el equilibrio de la MI no han sido aún esclarecidos. Tampoco ha sido identificado el papel de la MI como factor causal que interviene en la patogénesis de la EC. No está claro si las alteraciones de la MI en niños celíacos son la causa de la enfermedad o una consecuencia de este y de su tratamiento con una DSG.<sup>(15)</sup>

Sin embargo, se ha descrito la asociación de la disbiosis de la microbiota en pacientes de condición potencial para padecer la enfermedad,<sup>(15)</sup> y se ha postulado su participación en el microambiente intestinal.<sup>(16)</sup>

En una serie de recién nacidos con riesgo familiar de EC, que tenían una proporción menor de *Bacteroidetes* y mayor abundancia de *Firmicutes*, la disminución de *Lactobacillus* precedió a la aparición de anticuerpos positivos para EC. Estos cambios en el curso de los primeros meses de vida y las influencias referidas del tiempo de embarazo, parto, lactancia, alimentación complementaria, exposición antibiótica –incluido el antecedente en la etapa prenatal– y hábitos alimentarios hasta alcanzar a los 1 000 días de vida, o a veces más tarde, a los tres años, definirán la maduración y composición integral de la microbiota para toda la vida.<sup>(14,17,18)</sup>

En estudios observacionales se ha reportado la relación entre el parto por cesárea electiva y la aparición de EC en la infancia, lo que permite inferir el impacto de la disbiosis en el curso de los primeros años de vida, fundamentado en una microbiota reducida en su diversidad y menos especies de *Bifidobacterium* en comparación con los niños nacidos por vía vaginal. Sin embargo, con independencia de la disbiosis, no se ha podido establecer en los estudios una microbiota particular en los niños con EC.<sup>(14)</sup>

Es de interés la participación de la MI en su actividad proteolítica sobre el gluten, al generar péptidos degradados como elementos tóxicos e inmunogénicos, lo cual puede representar un evento importante en el metabolismo del gluten.<sup>(19,20)</sup>

Entre las investigaciones realizadas para identificar los mecanismos de posible factor desencadenante, se ha descrito la contribución de la microbiota oral y su vínculo con la MI en función de las relaciones con el gluten y su degradación, lo que sugiere el valor de la interacción de los microorganismos que conforman el microbioma intestinal con factores dietéticos en la regulación inmune de la mucosa intestinal.<sup>(7)</sup>

Por otra parte, la MI tiene un papel crucial en la modulación del metabolismo del triptófano (aminoácido presente en la dieta), que afecta la vía de degradación de este y la síntesis de la serotonina. En el individuo sano algunas bacterias de la MI utilizan específicamente el triptófano, el cual, al producir nuevos compuestos denominados derivados del indol, activa receptores de hidrocarburo arilos localizados en las células epiteliales del intestino.

La producción de los ligandos de este receptor está disminuida en la EC, lo que repercute en la inmunidad para atenuar la inflamación intestinal y preservar el equilibrio de la microbiota. La activación de estos receptores genera efectos beneficiosos como el refuerzo de la barrera intestinal o la estimulación de la inmunidad, que atenúan la inflamación intestinal y preservan el equilibrio de la MI.

Este evento del triptófano también ha sido descrito en las enfermedades inflamatorias intestinales.<sup>(21)</sup>

## Barrera intestinal

El conocimiento de la integridad de la barrera intestinal permite abordar el desarrollo de varias enfermedades. En ese contexto se han descrito las afecciones autoinmunes y la EC.<sup>(22)</sup>

La barrera intestinal se destaca por la protección de patógenos y sustancias nocivas procedentes del medio ambiente. Es decisiva en la homeostasis del organismo por su participación en la digestión, la absorción y la motilidad, así como en funciones endocrinas e inmunológicas del tracto intestinal.<sup>(20)</sup>

La barrera intestinal está conformada por tres compartimientos:

- Tejido linfoide asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés), que contiene células inmunitarias; las células del organismo interactúan a la vez con los microorganismos, de lo cual dependerá que el este tolere un componente alimenticio o microbiano externo, o que, por el contrario, el sistema inmune responda y se defienda ante su presencia.
- Capa mucosa (*mucus*) y epitelio intestinal, formado por distintos tipos de células que constituyen una capa de un solo nivel, integrada por enterocitos, células caliciformes, células de Paneth, endocrinas y tinales –todas unidas estrechamente entre sí por uniones intracelulares–; y compuesta por varias proteínas que incluyen la ocludina, la claudina y zonulina.
- MI.<sup>(23)</sup>

La alteración temprana de la barrera intestinal y la disbiosis de la MI se han sugerido como inductores en la patogenia de la EC.<sup>(23)</sup> Por otra parte, se ha demostrado que las variaciones en el curso de la enfermedad, con independencia del cumplimiento de la DSG, pueden depender de la integración de la barrera intestinal y su microbiota.



Es clásica la aparición de la EC en la infancia, pero esta también puede hacer su presentación en el adulto joven por encima de los 30 años, o en el adulto mayor, lo cual podría estar relacionado con la pérdida de la función de barrera.<sup>(22)</sup>

## Microambiente intestinal

La composición de la MI en el contexto de la ecología de su ecosistema, incluyendo los microorganismos simbióticos y patógenos, es determinante en la intervención de muchas enfermedades gastrointestinales. Se ha descrito que las bacterias del intestino interfieren en mecanismos del sistema inmune, regulan la diferenciación de las células T proinflamatorias y antiinflamatorias por diferentes vías, y constituyen un factor clave en la integridad y funcionalidad de la barrera intestinal.<sup>(24)</sup>

Estas condiciones favorecen un microambiente con predisposición al desarrollo y persistencia de condiciones patológicas, las cuales no permiten la recuperación de los mecanismos que pueden haber resultado alterados, lo que causa daños en el intestino, en particular en la mucosa. Estos eventos ocurren en estrecha relación con el equilibrio de la composición de la MI y la aparición de la disbiosis.<sup>(21)</sup>

Las infecciones intestinales tempranas y el consumo de antibióticos afectan la comunidad bacteriana comensal y producen en el medio ambiente del intestino un entorno condicionado para la producción de disbiosis.<sup>(25,26)</sup>

En ese contexto, la posibilidad de desarrollo de EC en los sujetos con predisposición genética es un criterio avalado por estudios e investigaciones de expertos, quienes han llamado la atención sobre la importancia de dichos factores en el desarrollo de la enfermedad.<sup>(7,15,22)</sup>

La alteración de la MI por disminución en el número y la diversidad de los comensales (secretores de glutenasa) desencadena una desregulación inmunitaria que afecta la digestión del gluten, asociada con una disminución de la función de la barrera intestinal, con el consiguiente número de péptidos inmunotóxicos intactos para el proceso de activación inmune.<sup>(7)</sup>

Se ha valorado la influencia de los factores ambientales en la integridad de la barrera intestinal, lo cual podría intervenir en la incidencia, progresión y el tratamiento de la EC por encima de la genética.<sup>(15)</sup>

En un estudio nacional en niños de Dinamarca y Noruega,<sup>(25)</sup> realizado durante diez años, se reportó que la exposición a antibióticos sistémicos durante el primer año de vida estaba asociada con el diagnóstico posterior de EC. Estos hallazgos indican que la exposición a antibióticos sistémicos en el primer año de vida podría ser un factor de riesgo para que se desencadene la enfermedad.

En otro estudio longitudinal en niños noruegos,<sup>(26)</sup> se precisó una mayor frecuencia de infección vírica de especies de enterovirus (A y B) durante la primera infancia, pero no de adenovirus, con una asociación significativa con la EC de aparición posterior. Los autores no hallaron presencia de estas infecciones durante o después del desarrollo de los anticuerpos que validaron la enfermedad. El hallazgo añadió nueva información sobre el papel de las infecciones del intestino en la etiología de la EC.<sup>(26,27)</sup>

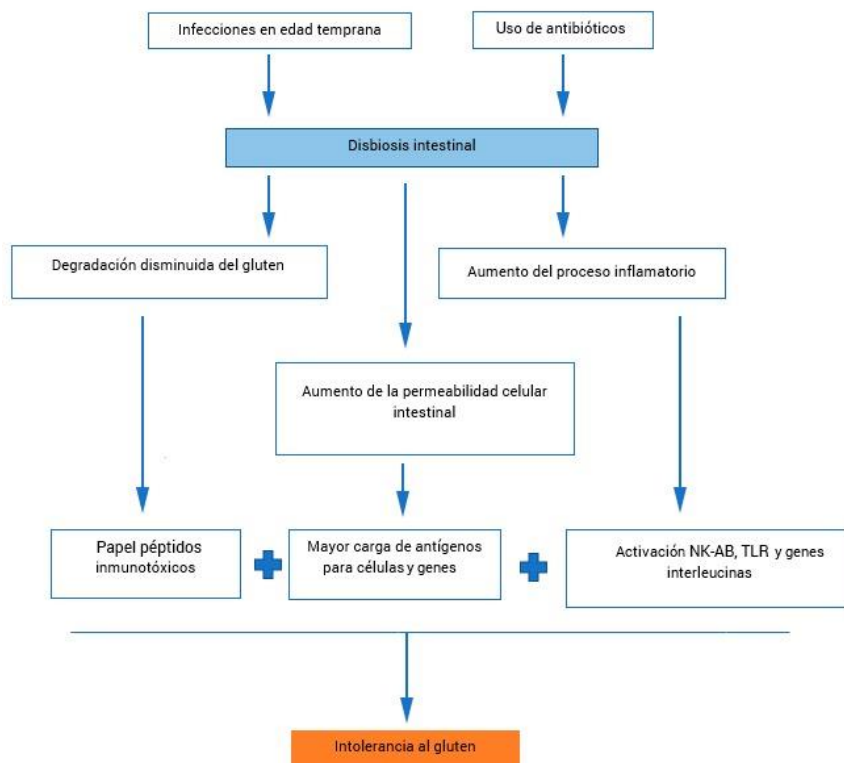
## Disbiosis y enfermedad celíaca

Desde hace más de una década se reportan estudios relacionados con la disbiosis de la MI en la EC,<sup>(28)</sup> representada por un desequilibrio en su composición. Se halló que los lactantes de alto riesgo tenían proporciones significativamente menores de *Bifidobacterias* y *Bifidobacteriaceae* no clasificadas, pero mayores de *Corynebacteria*, *Gemella*, *Clostridium sensu stricto*, *Clostridiaceae* no clasificadas, *Enterobacteriaceae* no clasificadas y *Raoultella*.<sup>(7,19)</sup>

Otro estudio demostró un número mayor de *Bacteroides* y una menor proporción de *Bifidobacterium spp.* y *B. longum*, resultado que se mantuvo sin cambios con la DSG.<sup>(7)</sup> Asimismo, se informaron resultados similares por variaciones de las especies de *Bifidobacterium* incrementadas y la disminución de *Bacteroides*. Otros hallazgos, en cambio, mostraron una mayor prevalencia de microorganismos infecciosos y bacterias gramnegativas en el duodeno de niños sintomáticos.<sup>(19)</sup>

Los resultados de las investigaciones relacionadas con la MI en pacientes celíacos evidencia la riqueza en la composición de su ecología en relación con los controles, expresión de los eventos que ocurren por presencia de disbiosis con repercusión en el microambiente intestinal.

Se ha postulado que la disbiosis participa en el celíaco en tres direcciones: degradación disminuida del gluten, incremento marcado en el proceso inflamatorio y aumento de la permeabilidad intestinal (fig.).<sup>(7,29)</sup>



Fuente: Modificado de referencia 7.

Fig. - Eventos en el microambiente intestinal que crean condiciones para desarrollar EC.

## Permeabilidad intestinal

La permeabilidad intestinal es la propiedad y capacidad de la mucosa intestinal para permitir el paso de nutrientes de la dieta y bloquear el tránsito de sustancias tóxicas, bacterias y virus que puedan invadir el organismo.

Los cambios de la MI y la permeabilidad de las células del intestino afectan la función de barrera, promueven el desarrollo de disbiosis y provocan alteraciones en el proceso de absorción intestinal, puesto que una microbiota eubiótica actúa como modulador de la permeabilidad intestinal.<sup>(30,31)</sup>

Estos eventos, junto con la endotoxemia, presumiblemente determinan un estado inflamatorio crónico de bajo grado de la mucosa del intestino, que contribuye al desarrollo de enfermedades metabólicas crónicas no transmisibles, entre las cuales se describen la obesidad, la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la diabetes mellitus tipo 2.<sup>(13)</sup>

La permeabilidad intestinal es una expresión funcional de la barrera intestinal, reconocida como uno de los factores de autoinmunidad en la patogenia de la EC.<sup>(30)</sup> En los sujetos con predisposición genética, el paso de gluten luminal a la lámina propia se relaciona con la activación inmune que permite su tránsito por las uniones estrechas intercelulares de las células epiteliales intestinales (vías paracelular y transcelular), por un aumento inmediato y transitorio de la permeabilidad, producido por la gliadina y la liberación de citocinas como la interleucina-13 (IL-13), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ).

En principio, se consideró que la permeabilidad intestinal aumentada en el celíaco era una respuesta inflamatoria al gluten, pero las últimas investigaciones sugieren que podría estar incrementada antes del desarrollo de la enfermedad.<sup>(32)</sup>

Como se ha visto en esta revisión, la hipótesis de que los cambios en la composición y estabilidad de la MI pueden contribuir en la patogénesis de la EC está apoyada por numerosos estudios,<sup>(33)</sup> donde se muestran hallazgos sobre las alteraciones en la MI que preceden al desarrollo de la enfermedad.

En el último decenio se han publicado en inglés más de un centenar de investigaciones relacionadas con el tema.<sup>(34)</sup> Sobresalen los resultados de nuevos trabajos, que han sustentado el papel de la disbiosis de la microbiota y los trastornos de permeabilidad celular intestinal como argumentos decisivos.<sup>(35)</sup>

Hay que destacar un estudio realizado en la India, en 23 331 adultos sanos, entre los cuales se diagnosticaron pacientes celíacos por análisis específicos. En ellos no se precisó el predominio de los genes HLA como rasgo en los sujetos con EC, como era de esperar, aunque sí presentaron intolerancia al consumo de gluten, lo cual fue sugestivo para evaluar la existencia de otros factores en la patogenia.<sup>(36)</sup>

Se ha evidenciado que la exposición a antibióticos sistémicos, especialmente en los primeros años de vida, es un elemento desencadenante de disbiosis y riesgo de EC. Por otra parte, una infección intestinal temprana, donde la participación de virus y hongos ha sido poco estudiada, constituye otro factor de disbiosis que, unido al referido uso de antibióticos, representa una condición de riesgo que puede intervenir en el desarrollo de la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que la disbiosis tiene un papel importante como detonante de la EC en el ámbito de nuevos criterios sobre su patogenia.<sup>(37)</sup>

La MI desempeña funciones relevantes para la salud humana. En este ámbito, se han reportado progresos en el conocimiento sobre la participación del ecosistema intestinal en las enfermedades inflamatorias intestinales, como la enfermedad de

Crohn y la colitis ulcerosa, así como acerca de la disbiosis y la barrera intestinal en su inmunopatología, interacción que se vincula con los eventos de la EC.

En resumen, la EC constituye una afección autoinmune cuya causal es históricamente reconocida; sin embargo, en años recientes se ha planteado la adición de un nuevo mecanismo a favor de su aparición. Se postula que la condición genética y el gluten como desencadenante no son suficientes, y se fundamenta que la disbiosis de la MI y las alteraciones en la barrera intestinal y la permeabilidad intestinal están asociadas con su patogenia.

Los estudios reportados también informan que la exposición a una infección temprana, en especial intestinal, presumiblemente vírica, y el consumo de antibióticos favorecen el desarrollo de disbiosis de la MI, lo que sugiere la posibilidad de incremento de la EC en el niño, poseedor de las condiciones de susceptibilidad para padecer la enfermedad.

La realización de otras investigaciones sobre este criterio y la manipulación de la MI mediante la bioterapia con probióticos y prebióticos para restaurar el desequilibrio de la composición microbiana determinante de la disbiosis y la interrelación con el gluten esbozarán las estrategias futuras para el tratamiento de la EC.<sup>(36)</sup>

## Conclusiones

Los nuevos criterios sobre la participación de la disbiosis de la MI en la patogénesis de la EC, así como la repercusión en la barrera intestinal y la permeabilidad intestinal, podrían resultar promisorios en la terapéutica, junto con el cumplimiento de una dieta sin gluten.

## Referencias bibliográficas

1. Alkalay MJ. Update on celiac disease. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(5):654-60. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.000000000000036>
2. Nellikkal SS, Hafed Y, Larson JJ, Murray JA, Absan I. High prevalence of celiac disease among screened first-degree relatives. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(9):1807-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.03.027>

3. Ediger TR, Hill ID. Celiac disease. *Pediatr Rev.* 2021;42(10):529-38. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2020-000711>
4. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares RG, Calderón de la Barca AM, Carmona-Sánchez RI, Cerda-Contreras E, *et al.* Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. *Rev Mex Gastroenterol.* 2018;83(4):434-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2018.05.005>
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Konickx C, *et al.* European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for diagnosing coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-60. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
6. Román Riechmann E, Castillejo de Villasante G, Cilleruelo Pascual ML, Donat Aliaga E, Polanco Allué I, Sánchez-Valverde F, *et al.* Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. *Anales de Pediatría.* 2020;92(2). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.12.001>
7. Chander AM, Yadav H, Jain S, Bhadada SK, Dhawan DK. Cross-Talk between Gluten, Intestinal Microbiota and Intestinal Mucosa in Celiac Disease: Recent Advances and Basis of Autoimmunity. *Front Microbiol.* 2018;9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02597>
8. Logan R. Problems and pitfalls in epidemiological studies of Celiac Disease. En: Auricchio S, Visakorpi JK (eds). *Common Food Intolerances 1: Epidemiology of Celiac Disease.* Basel, Suiza: Karger; 1992. pp. 14-24.
9. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, *et al.* Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
10. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62:43-52. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2-301346>
11. Roos S, Liedberg GM, Hellström I, Wilhelmsson S. Persistent Symptoms in People with Celiac Disease Despite Gluten-Free Diet: A Concern? *Gastroenterol Nurs.* 2019;42(6):496-503. DOI: <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000377>
12. Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, Collin P, Salmi T, Lähdeaho ML, *et al.* Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(12):1933-41. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.355>

13. Castañeda Guillot C. La microbiota intestinal. En: Microbiota intestinal humana y sus desafíos. Quito, Ecuador: El Siglo; 2020.
14. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y los primeros 1 000 días de vida. Rev Cubana Pediatr. 2021 [acceso 01/06/2024];93(3). Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1382/998>
15. Zafeiropoulou K, Nichols B, Mackinder M, Biskou O, Rizou E, Karanik A, *et al.* Alterations in intestinal microbiota of children with celiac disease at the time of diagnosis and on a gluten-free diet. Gastroenterology. 2020;159(6):2039-51. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro3030-0>
16. Sellitto M, Bai G, Serena G, Florian-Fricke W, Sturgeon C. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. Plos One. 2012;7(3). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033387>
17. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of Bifidobacterium longum CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. Brit J Nutr. 2014;112:30-40. DOI: <https://doi.org/10.1017/S000711451400060>
18. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. Nat Rev Immunol. 2009;9(5):313-23. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2515>
19. Cheng J, Kalliomaki M, Heilig HG, Palva A, Lahteenoja H, de Vos WM, *et al.* Composición de la microbiota duodenal y homeostasis de la mucosa en la enfermedad celíaca pediátrica. BMC Gastroenterol. 2013;13. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-113>
20. Marasco G, Di Biase AR, Schiumerini R, Eusebi LH, Iughetti L, Ravaioli F, *et al.* Gut Microbiota and Celiac Disease. Dig Dis Sci. 2016;61(6):1461-72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-015-4020-2>
- 21 Lamas B, Hernández-Galán L, Galipeau HJ, Constante M, Clarizio A, Jury J, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is decreased in celiac disease leading to intestinal inflammation. Sci Transl Med. 2020;12. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aba0624>
22. Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A, Moerkens R, Withoff S, Branchi F, *et al.* Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. Nutrients. 2019;11(10). DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11102325>

23. Cukrowska B, Sowinska A, Bierła JB, Czarnowska E, Rybak A, *et al.* Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota - Key players in the pathogenesis of celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(42):7505-18. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i42.7505>
24. Sánchez E, De Palma G, Capilla A, Nova E, Pozo T, Castillejo G, *et al.* Influence of environmental and genetic factors linked to celiac disease risk on infant gut colonization by *Bacteroides* species. *Microbiol.* 2011;77:5316-23. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.00365-11>
25. Dydensborg Sander S, Nybo Andersen AM, Murray JA, Karlstad Ø, Husby S, Størdal K. Association Between Antibiotics in the First Year of Life and Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2019;156(8):2217-29. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.039>
26. Jiang HY, Zhang X, Zhou YY, Jiang CM, Shi YD. Infection, antibiotic exposure, and risk of celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(4):557-66. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.14928>
27. Kahrs CR, Chuda K, Tapia G, Stene LC, Marild K, Rasmussen T, *et al.* Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort. *BMJ.* 2019;364. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l231>
28. Cenit MC, Olivares M, Codoner-Franch P, Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients.* 2015;7(8):6900-23. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7085314>
29. Kõiv V, Tenson T. Gluten-degrading bacteria: availability and applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021;105(8):3045-59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11263-5>
30. Vanuytsel T, Tack J, Farre R. The role of intestinal permeability in gastrointestinal disorders and current methods of evaluation. *Front Nutr.* 2021;8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.717925>
31. Permeabilidad intestinal: Todo lo que necesita saber sobre la raíz de muchas enfermedades. *Synlab.* 2021 [acceso 01/06/2024]. Disponible en: <https://www.synlab-sd.com/es/blog/permeabilidad-intestinal-todo-lo-que-necesita-saber-sobre-la-raiz-de-muchas-enfermedades>
32. Pozo-Rubio T, de Palma G, Mujico JR, Olivares M, Marcos A, Acuna MD, *et al.* Influence of early environmental factors on lymphocyte subsets and gut microbiota in infants at risk of celiac disease; the PROFICEL study. *Nutr Hosp.* 2013;28(2):464-73. DOI: <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.2.6310>



33. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023;118:59-76. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002075>
34. Pecora F, Persico F, Gismondi P, Fornaroli F, Iuliano S, de'Angelis GL, *et al.* Gut Microbiota in Celiac Disease: Is There Any Role for Probiotics? *Front Immunol.* 2020;11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00957>
35. Ramakrishna BS, Makharia GK, Chetri K, Dutta S, Mathur P, Ahuja V, *et al.* Prevalence of adult celiac disease in India: Regional variations and associations. *Amer J Gastroenterol.* 2016;111(1):115-23. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.398>
36. El Mouzan M, Assiri A, Al Sarkhy A, Alasmi M, Saeed A, Al-Hussaini A, *et al.* Viral dysbiosis in children with a new-onset celiac disease. *Plos One.* 2022;17(1). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262108>
37. Rueda GH, Pinto-Sánchez MI. Probióticos para enfermedad celíaca: ¿estamos listos para su aplicación en la enfermedad celíaca? *Acta Gastroenterol Latinoamer.* 2021;51(4):394-402. DOI: <https://doi.org/10.52787/GQME9827>

### **Conflicto de intereses**

El autor declara que no existe conflicto de intereses.